Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Neues Verfahren zur experimentellen Erzeugung permanenten bzw. reversiblen Hochdruckes durch standardisierte Kompression der Niere

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität

BASEL

Vorgelegt von

FEDERICO ZBINDEN

von Guggisberg/Bern

1946

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Neues Verfahren zur experimentellen Erzeugung permanenten bzw. reversiblen Hochdruckes durch standardisierte Kompression der Niere

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität

BASEL

Vorgelegt von

FEDERICO ZBINDEN

von Guggisberg/Bern

1946

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. *Rolf Meier*

Tag der Promotion: 6. Mai 1946

Erschienen in den Helv. Physiol. Acta 4, 513–530 (1946)

Es kann heute als gesichert gelten, daß gewisse Hypertonieformen durch in der ischämischen Niere gebildete Stoffe bedingt sind. Die experimentelle Forschung hat dies durch die verschiedenartigsten Methoden der Beeinflussung der Zirkulation der Niere bewiesen.

Als erster beobachtete *Hartwich* (1931) das Auftreten einer anhaltenden Blutdrucksteigerung beim Hunde nach Drosselung der Nierenarterie durch Anlegen eines Metallringes um die Arterie selbst.

Chanutin und *Ferris* beobachteten 1932 Blutdrucksteigerung nach partieller Ablation der Nieren, wobei nur relativ kleine funktionstüchtige Nierenanteile in den Versuchstieren belassen wurden. 1934 veröffentlichten *Goldblatt, Lynch, Hanzal* und *Summerville* die Ergebnisse ihrer Versuche über arterielle Hypertension bei Hunden nach Anlegen einer Schraubenklemme um die Arteria renalis. *Pickering* und *Prinzmetal* erreichten 1937 dasselbe durch Aufsetzen von Klammern mit 0,5–0,7 mm lichter Weite auf die Nierenarterien von Kaninchen. *Drury* (1938) legte um die Renalarterie von ganz jungen Kaninchen eine lose Seidenligatur, welche beim späteren Wachstum der Tiere eine Einengung der Nierenarterie ergab. *Wilson* und *Byrom* (1939) verwendeten eine eigene Methode für Ratten: Ein kurzer Draht wird längsseits an die Arteria renalis gelegt und beide zusammen durch eine Seidenligatur umschlossen. Alsdann wird der Draht wieder entfernt, die Arterie teilweise gedrosselt zurücklassend.

Einen etwas anderen Weg beschritt *Page* (1939): Eine Cellophanhülle wird locker um die Niere gelegt; das Cellophan bewirkt eine heftige Gewebsreaktion, in kurzer Zeit ist die ganze Niere von einer derben bindegewebigen Kapsel umschlossen (Cellophan-Perinephritis). Bei zweizeitiger Umhüllung beider Nieren oder bei Umhüllung der einen und Exstirpation der anderen Niere, folgt die Erhöhung des Blutdruckes am raschesten. Ebenfalls 1939 berichteten *Greenwood, Nassim* und *Taylor* über ähnliche Versuche.

Grollman (1944) entwickelte eine technisch sehr einfache Methode zur Erzeugung experimenteller Hypertonie: Ein schmales Band wird in einigen Schlingen satt um beide Nierenpole gelegt und fest geknotet. Bei Umschnürung nur einer Niere macht sich in 10–20% der Fälle eine Druckerhöhung bemerkbar; wird die andere Niere exstirpiert oder werden die beschriebenen Schlingen an beiden Nieren angelegt, tritt die Blutdrucksteigerung etwas häufiger und rascher ein.

Zielsetzung

Der Zweck der nachfolgend beschriebenen Versuche ist die Ausarbeitung einer möglichst erfolgssicheren und technisch nicht zu komplizierten Methode zur Erzeugung experimenteller Hypertension an *Ratten*. Nur eine solche Methode ist für die Durchführung pharmakologischer Serienversuche geeignet.

Von den eingangs beschriebenen, bekannten Verfahren zur Erzeugung experimenteller Hypertension sind einige für Ratten nicht geeignet, andere wiederum sind wenig erfolgssicher. *Rawson* verwendet eine modifizierte und stark verkleinerte Goldblatt-Schraubenklemme an einer Arteria renalis nach Exstirpation der anderen Niere. Dieser wegen der kleinen anatomischen Verhältnisse technisch recht schwierige Eingriff ergibt bei nur ca. 20% der Versuchstiere eine deutliche Hypertension (*Griffith*). Die zuerst von *Pickering* und *Prinzmetal* angegebenen Klammern für Kaninchen wurden – in entsprechend kleinerer Ausführung – von *Wilson* bei Ratten eingesetzt; anscheinend jedoch nur mit geringem Erfolg, obwohl aus seiner Arbeit keine genauen Zahlen hierüber zu entnehmen sind. Wir haben in eigenen Versuchen ähnliche, U-förmige Klammern aus nichtrostendem Stahl verwendet, mit einer lichten Weite von 0,1–0,2 mm. Sehr oft erweisen sich die Klammern als zu eng, was eine rapide totale Degeneration der Niere zur Folge hat, oder aber die Drosselung ist ungenügend und es stellt sich keinerlei Blutdrucksteigerung ein. Die einfache Methode von *Grollman* (Umschnürung) läßt sich quantitativ schlecht dosieren und ist im Erfolg somit ebenfalls unsicher. Noch unsicherer sind die Erfolgsaussichten bei der Cellophan-Perinephritis nach *Page* (*Blalock*). *Griffith* hat mit der Methode von *Drury* an Ratten nur in vereinzelten Fällen Hochdruck beobachtet. Die subtotale Nephrektomie (*Chanutin* und *Ferris*) hat nach *Griffith* eine außerordentlich hohe Mortalität zur Folge und ist nur in weniger als 20% von Erfolg begleitet.

Die Bestimmung des Blutdruckes bei Ratten

Zur unblutigen Bestimmung des arteriellen Druckes wird ein einfacher Wasserplethysmograph verwendet, ähnlich denjenigen Apparaten, die von *Byrom* und *Wilson* (1938) und von *Williams*, *Grollman* und *Harrison* (1939) beschrieben worden sind. Der Apparat besteht aus einer elektrisch heizbaren Kammer, in welcher das Versuchstier eingeschlossen wird, einer Druckmanschette, die mit einem Federmanometer nach Recklinghausen in Verbindung steht und einem Wasserplethysmographen, der den Schwanz der Ratte aufnimmt und der auf der einen Seite eine senkrechte Kapillare aufweist, während er auf der anderen Seite durch eine Fettstopfbüchse abgeschlossen werden kann. Verwendung von Wasser von 37–39° im Plethysmographen und gleiche Temperatur in der heizbaren Kammer ergeben konstante Versuchsbedingungen. Die Versuchstiere werden zunächst mit Aether narkotisiert, um das Einbringen in die Kammer und die Einstellung der Apparatur zu erleichtern. Als gültig werden diejenigen Blutdruckwerte notiert, die man abliest, wenn die Ratte bereits wieder aufgewacht ist, sich aber in der Kammer noch ruhig verhält.

Bei einiger Übung gestattet der Plethysmograph nicht nur die Bestimmung des systolischen Druckes, sondern es läßt sich auch der diastolische Druck mit hinlänglicher Genauigkeit ermitteln ($\pm$ 10 mm Hg).

Es sei bemerkt, daß in besonderen Fällen, so z. B. bei Tieren mit unregelmäßiger Herztätigkeit, mit Herzhypertrophie und Insuffizienz (nach rapidem Ansteigen des Blutdruckes im Versuch) und bei unsachgemäßer, zu rascher Narkose, die Bestimmung des Blutdruckes mit dem Plethysmographen unsichere Werte ergeben kann. Bei normalen Tieren schwankt der Blutdruck zwischen 95 und 125 mm Hg. Tiefe Aethernarkose bewirkt eine beträchtliche Senkung des arteriellen Druckes. In Urethan- und Nembutalnarkose liegen die durchschnittlichen Werte ebenfalls etwas niedriger.

I. Eingriffe an einer Niere ohne Beeinflussung der anderen

A. Die einseitige Nephrektomie

Da bei den mechanischen Eingriffen an der Niere sowohl das histologische Verhalten des Organs als auch das Gesamtverhalten der Tiere berücksichtigt werden sollte, wurde zunächst die Auswirkung totaler einseitiger Nierenexstirpation bei Ratten untersucht. Es ist bekannt, daß nach diesem Eingriff bei gesunden Tieren keine Veränderung des Blutdruckes zu erwarten ist (*Hartwich*).

Über die nach einseitiger Nierenexstirpation eintretende kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden Niere ist schon verschiedentlich berichtet worden. In sehr ausgiebiger Weise befaßten sich seit 1925 *Mac Kay*, *Mac Kay* und *Addis* mit diesen Erscheinungen; sie fanden, daß der *Grad der kompensatorischen Hypertrophie* (ausgedrückt als Prozent Mehrgewicht der Einzelniere verglichen mit dem Mittel des Gewichtes beider Nieren eines Kontrolltieres) nach 40 Tagen ein Maximum von 35% erreicht und auf diesem Wert konstant bleibt. Bei jungen Tieren erfolgt die Zunahme des Nierengewichtes etwas rascher als bei alten, erreicht aber in jedem Falle nach 40 Tagen das Maximum von rund 35%. *Smith* und *Moise* (1926, 1927) beobachteten eine Gewichtszunahme der verbleibenden Niere über mehr als 100 Tage bis zu einem Maximalwert von ca. 50%.

Methodik

Die einseitige Nierenexstirpation läßt sich in sehr einfacher Weise durch einen Lumbalschnitt von 10–12 mm Länge erreichen. Es wurde immer die linke Niere exstirpiert. Nach Dekapsulation unter Schonung der Nebenniere und ihrer Gefäße werden Ureter und Gefäßstiel einzeln unterbunden; anschließend Naht der Muskulatur mittels 1–2 Seiden- oder Catgut-Knopfnähten, Verschluß der äußeren Wunde ohne Naht, nur durch Jod-Collodium.

Verwendet wurden männliche Albino-Ratten verschiedener Herkunft. Es wurden zwei Serien von je rund 180 Tieren (Nephrektomierte + Kontrolltiere) angelegt, mit einem Ausgangsgewicht am Tage der Nephrektomie von 110 bzw. 200 g (± 10 g). Alle Tiere standen während der ganzen Dauer des Versuches unter den gleichen Bedingungen.

Jeweils 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30 usw. Tage post nephrectomiam gelangte eine Gruppe aus jeder Serie zur Sektion, mit Bestimmung von Frisch- und Trockengewicht und histologischer Untersuchung der Nieren. Der Blutdruck aller Tiere wurde in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

Ergebnisse

a) *Tiergewicht.* Bei den älteren Tieren (Ausgangsgewicht 200 g) verlaufen die Gewichtskurven der Nephrektomierten und der normalen Tiere absolut parallel und liegen um weniges über der Ideal-Gewichtskurve nach *Donaldson* (Abb. 1).

Bei den jüngeren Tieren (Ausgangsgewicht 110 g) verlaufen die beiden Kurven zunächst parallel. Nach dem 45. Tag post operationem zeigen die Nephrektomierten interessanterweise einen etwas steileren Anstieg ihrer Gewichtskurve; beide Kurven liegen hier zuerst unter der Idealkurve; dies dürfte jedoch von äußeren Einflüssen (Jahreszeit, Provenienz der Tiere) abhängig sein (Abb. 2). Wir möchten nicht a priori ausschließen, daß der

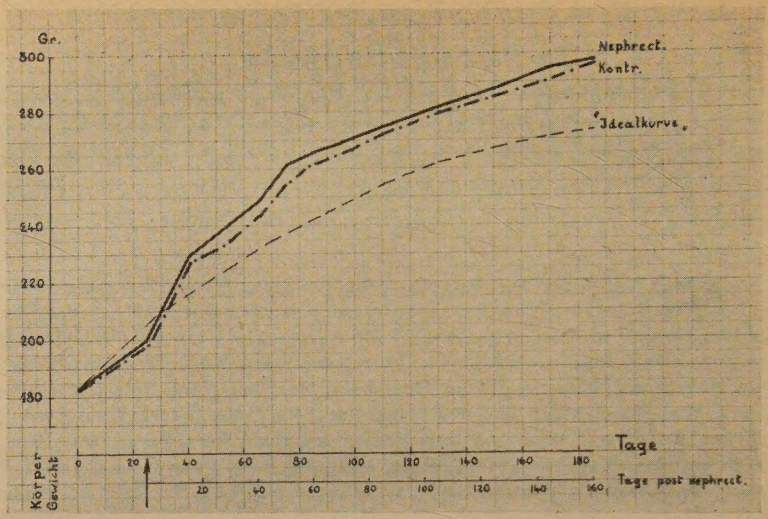


Abb. 1. Verhalten des Körpergewichtes bei normalen und bei einseitig nephrektomierten Ratten. Zum Vergleich ist die Ideal-Gewichtskurve nach *Donaldson* eingetragen. Ausgangsgewicht am Tage der Nephrektomie: 200 g.

etwas steilere Gewichtsanstieg der nephrektomierten Tiere dieser Serie auf einem Zufallsbefund beruhen könnte; dies wäre in zeitlich ausgedehnteren Versuchen zu überprüfen.

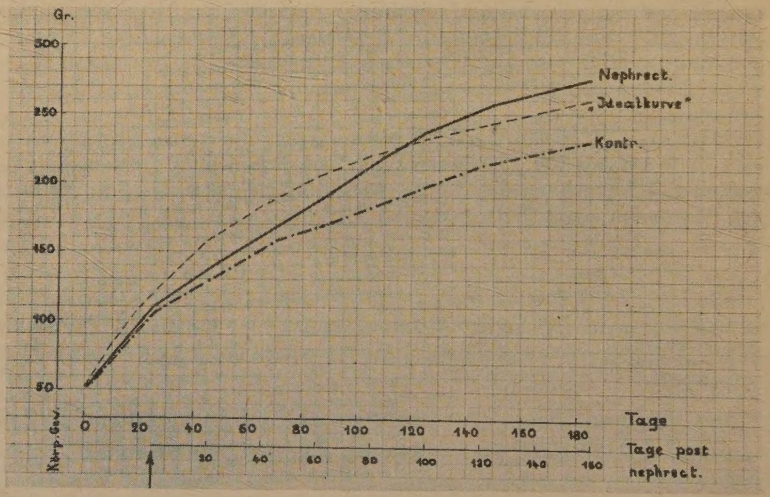


Abb. 2. Verhalten des Körpergewichtes bei normalen und bei einseitig nephrektomierten Ratten. Zum Vergleich ist die Ideal-Gewichtskurve nach *Donaldson* eingetragen. Ausgangsgewicht am Tage der Nephrektomie: 110 g.

b) *Nierengewicht.* Festgestellt wurde (wie bei *Mac Kay* et al.) der *Grad der kompensatorischen Hypertrophie,* ausgedrückt in Prozent Mehrgewicht der hypertrophischen Niere der einseitig nephrektomierten Tiere, verglichen mit dem Mittelgewicht aus beiden Nieren der normalen Kontrolltiere. Um möglichst geringe Fehlerbreiten zu erhalten, sind die Nierengewichte umgerechnet auf mg Niere je 100 g Körpergewicht.

Bei den älteren Tieren zeigt sich eine prompt einsetzende und rasch zunehmende kompensatorische Hypertrophie, die zwischen dem 20. und 30. Tage nach der Nierenexstirpation das Maximum von nahezu 50% erreicht (Abb. 3, Kurve I). Im Gegensatz zu den Befunden von *Mac Kay* et al. beobachteten wir bei unseren Tieren nach dem 30. Tag post operationem wieder eine langsame Abnahme im Ausmaß der Hypertrophie. Erst nach 100 Tagen stabilisiert sich der Grad der Hypertrophie auf einem Werte von rund 37%.

Bei den jungen Tieren (110 g) verläuft die Kurve analog. Der Anstieg ist in den ersten Tagen um ein geringes weniger steil als bei der erstgenannten Serie, erreicht ein Maximum von ca. 55% nach 40 bis 50 Tagen, fällt dann auch wieder ab und stabilisiert sich nach 140 Tagen post nephrectomiam ebenfalls auf einem Wert von 37–40% (Abb. 3, Kurve II).

In beiden Versuchsreihen konnte also festgestellt werden, daß geraume

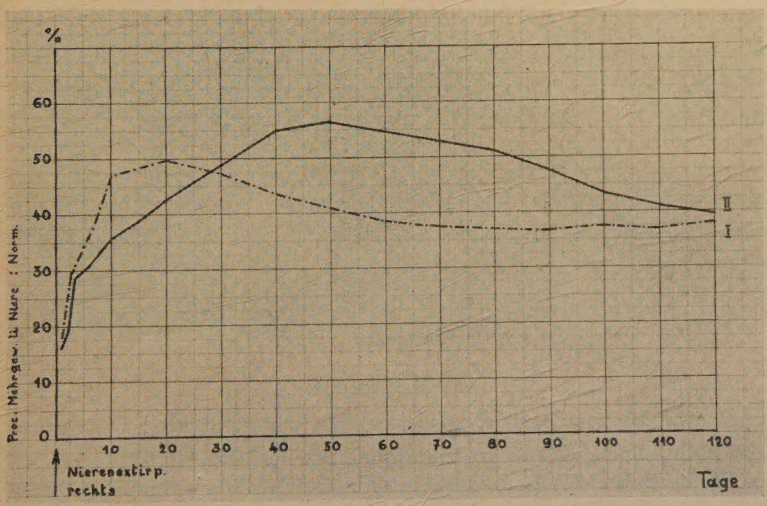


Abb. 3. Grad der kompensatorischen Hypertrophie nach Exstirpation der linken Niere. Auf der Ordinate sind aufgetragen: Prozent Mehrgewicht der bleibenden Niere verglichen mit dem Mittelgewicht aus beiden Nieren von entsprechenden normalen Kontrolltieren. Nierenfrischgewicht, reduziert auf mg Niere je 100 g Körpergewicht. Kurve I: Ratten mit Ausgangsgewicht 200 g. Kurve II: Ratten mit Ausgangsgewicht 110 g.

Zeit nach der Nierenexstirpation das Ausmaß der kompensatorischen Hypertrophie geringer ist als anfänglich. Diese Feststellung erscheint keineswegs überraschend, wenn man sich vor Augen hält, daß das relative Nierengewicht (mg Niere auf 100 g Körpergewicht) bei normalen Ratten sowieso abnimmt; in den ersten Lebenswochen beträgt es 450 bis 500 mg, nach der 50. Woche aber nur noch 270–330 mg, jeweils für eine Niere bestimmt (*Mac Kay* et al.; *Donaldson*; eigene Beobachtungen).

Zudem ist es denkbar, daß die kompensatorische Hypertrophie im Beginn etwas überschießend erfolgt, während sie sich später auf dem notwendigen Minimum stabilisiert. Gerade bei den jugendlichen Tieren erreicht die prozentuale Zunahme etwas höhere Werte als bei den älteren. Nach den Ergebnissen der Untersuchungen von *Mac Kay* und *Addis* und von *Meier* und *Gasche* (1941) ist zu erwarten, daß bei weiblichen Ratten die kompensatorische Hypertrophie etwas geringere Ausmaße erreichen dürfte.

c) *Trockengewicht der Nieren.* Die Bestimmung desselben ergab eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Werte für normale und nephrektomierte Tiere. Der Trockengewichtsanteil variiert zwischen 21 und 23%, bewegt sich also ganz innerhalb der normalen Schwankungsbreite. Auffallend ist, daß auch bei der sehr rapiden Zunahme des Nierengewichtes in den ersten 15 Tagen nach der einseitigen Exstirpation der Wert des Trockengewichtes sich immer innerhalb der erwähnten Grenzen hält. Es scheint also eine ungemein rasche, vollwertige Substanzzunahme in den Nieren stattzufinden. Doch möge hier festgehalten werden, daß in unseren Versuchen immer nur relativ jugendliche Tiere von 10–12 bzw. 20–22 Wochen Verwendung fanden, bei welchen noch eine gute Regenerationsfähigkeit der Organe zu erwarten ist.

d) *Blutdruck.* Der Blutdruck verharrte während der ganzen Dauer des Versuches (maximal 160 Tage) auf normalen Werten. Eine Blutdruckerhöhung nach totaler einseitiger Nephrektomie konnte demnach nicht festgestellt werden (siehe auch *Hartwich*).

B. Die Einkapselung einer Niere

1. Methodik

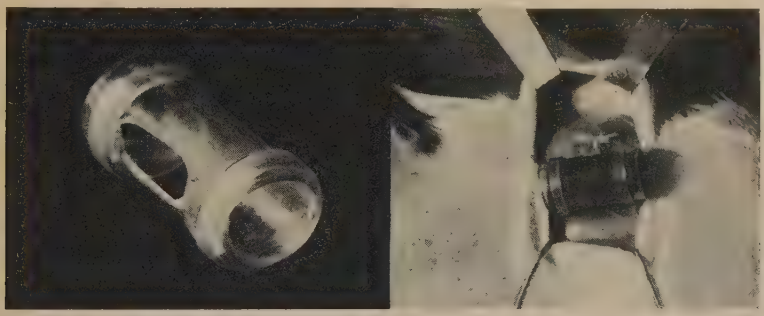
Auf Vorschlag von Prof. *R. Meier* wurde versucht, eine Drosselung der Nierendurchblutung durch Kompression des ganzen Organs zu erwirken. Dies sollte erreicht werden durch Einschließen der Niere in einer starren und dadurch in ihrem Hohlvolumen genau dosierbaren Kapsel. Die den Methoden von *Page* und *Grollman* anhaftenden Unsicherheitsfaktoren sollten auf diese Weise möglichst ausgeschaltet, an ihre Stelle eine quantitativ dosierbare Kompression gesetzt werden. Wenn irgend möglich sollte die spätere Wiederentfernung der Kapsel möglich sein, um die für therapeutische Beeinflussung sicher wichtigen Regenerationsvorgänge untersuchen zu können.

Einige Schwierigkeiten bereitete die Wahl des Materials, aus dem die Kapseln hergestellt wurden. Anfänglich wurden kleine, nach Nierenmodellen geformte Schalen aus Silberblech verwendet. In Silberkapseln eingeschlossene Organe weisen in einem hohen Prozentsatz der Fälle rapid fortschreitende Degenerationserscheinungen auf. Leider konnten wegen kriegsbedingtem Materialmangel ähnlich gebaute Schalen aus nichtrostendem Krupp-Stahlblech nicht in genügender Menge beschafft werden.

In zweiter Linie wurden Kapseln aus Celluloid verwendet; bei diesem Material stellten sich überaus heftige Gewebsreaktionen ein, sowohl innerhalb als auch außerhalb der Kapsel, begleitet von ausgedehnten Verwachsungen mit Darmschlingen, Netz, Milz oder Leber; weiterhin kam es sehr oft zu einer Vereiterung der eingeschlossenen Niere.

Ein günstiges, leicht zu verarbeitendes und im lebenden Organismus sehr reaktionsarm verharrendes Material wurde im Cellulose-Acetat gefunden.

Es erwies sich des weiteren als günstig, von der Nierenform der Schalen abzugehen und statt dessen zylindrische Kapseln zu verwenden, die aus einem kurzen, längsseits aufgeschnittenen und mit einer Aussparung für den Nierenstiel versehenen Rohr aus Cellulose-Acetat hergestellt werden. Dank der Elastizität des Materials lassen sich diese Kapseln leicht spreizen und die Niere kann mühelos in sie eingelegt werden. Das Rohr wird nun wieder eingerollt, bis es längsseits zu beiden Seiten des Nierenstiels leicht überlappt, und wird anschließend durch zwei von kaudal und kranial über die Kapsel geschobene Ringe solid fixiert. Bei Verwendung von Rohren und Ringen verschiedenen Durchmessers können auf diese Weise Kapseln von allen in Frage kommenden Größen hergestellt werden. Wenn die Länge des Cellulose-Rohres so gewählt wird, daß dieses die beiden Nierenpole um je 2–3 mm überragt, tritt ein Hinausdrängen von Nierengewebe fast nie ein (Abb. 4).



a) b)

Abb. 4. Kapsel. a) allein. b) in situ.

Das Anbringen der Kapseln ist relativ einfach zu erreichen. Die linke Niere läßt sich etwas leichter mobilisieren und ist daher für die einseitige Einkapselung besser geeignet. Am schonendsten gestaltet sich die Operation beim Eingehen von der lumbalen Seite her; Hautschnitt von 20–30 mm Länge, paravertebral; Eröffnen der Bauchhöhle durch Muskelschnitt von 10–15 mm, senkrecht zur Wirbelsäule; Exposition der Niere und Durchtrennen der Ligamente am kranialen und kaudalen Nierenpol unter Schonung der Nebenniere und ihrer Gefäße; besonders bei schweren, älteren Tieren erweist sich ferner das Abtragen der Nierenfettkapsel als günstig; die eigentliche, äußerst dünne Nierenkapsel soll erhalten bleiben. Nach Anlegen der Kapsel und Überstreifen der Ringe, Zurücklegen in die Bauchhöhle; Verschluß der

Muskulatur und der Haut durch fortlaufende oder Knopfnähte. Die Hautwunde wird durch Aufpinseln von Jod-Collodium gesichert.

Soll die Kapsel nach einer gewissen Zeit wieder entfernt werden, ist ein anderes Vorgehen angezeigt. Auch das reaktionsarme Cellulose-Acetat übt einen gewissen Fremdkörperreiz aus. Eine mehr oder weniger dicke, die Kapsel umgebende Bindegewebsschicht erschwert das Wiederentfernen, obwohl es bei sorgfältigem Vorgehen auch in diesem Fall noch möglich ist. Einfacher ist die Entfernung der Kapsel, wenn die eingekapselte Niere nicht mehr in die Bauchhöhle zurückgelegt, sondern zwischen Muskulatur und Haut gelagert wird. Nach Anlegen der Kapsel wird wie oben die Muskulatur durch Knopfnähte verschlossen und nur eine kleine Öffnung für den Durchtritt des Nierenstiels freigelassen. Es ist ratsam, den Hautschnitt medial über der Wirbelsäule und nicht seitlich davon zu legen und die Haut unter Schonung der Gefäße etwas von ihrer Unterlage abzupräparieren. Es wird dadurch vermieden, daß die Hautwunde genau über die Kapsel zu liegen kommt, was zu Nekrosen und Verzögerung der Heilung führen kann. Es muß bei diesem Vorgehen aber in Kauf genommen werden, daß dennoch hie und da Hautnekrosen über der Kapsel sich bemerkbar machen. Für den Hautschnitt wird nur ein kleiner Bezirk direkt über der Wirbelsäule ausrasiert und das Haarkleid an den Seiten möglichst belassen, was eine gewisse Polsterung nach außen ergibt.

2. Ergebnisse

a) *Tiergewicht.* Nach Einkapseln nur einer Niere zeigen sich im Verhalten der Gewichtskurve der Versuchstiere einige Variationen, je nach der Größe der verwendeten Kapseln.

Bei Anwendung von sehr eng aufsitzenden Kapseln (z. B. Größenordnung 7,3–7,5 mm *Innendurchmesser* bei Ratten von 100–140 g Körpergewicht), die eine bedeutende Kompression der Niere herbeiführen, ist die Gewichtszunahme bei den operierten Tieren immer deutlich geringer als bei Normalratten (Abb. 5). Es sei auf die früher erwähnte Beobachtung hingewiesen, daß bei einseitiger totaler Nierenexstirpation keinerlei Veränderung im Verhalten des Körpergewichtes eintritt. Es ist nicht gelungen, eindeutig nachzuweisen, ob vom Zeitpunkt an, wo die gedrosselte Niere total degeneriert und funktionsuntüchtig geworden ist, wieder eine Reversion im Verhalten des Körpergewichtes eintritt. Je größer die verwendeten Kapseln sind (also je kleiner der auf die Niere ausgeübte Druck), um so geringer sind auch die Unterschiede im Verlaufe der Gewichtskurven.

b) *Nierengewicht.* Auch das Organgewicht der Niere variiert je nach der Größe der eingesetzten Kapsel.

Bei Anwendung sehr enger Kapseln ist das Gewicht der eingekapselten Niere durchwegs geringer als bei Normaltieren, sowohl relativ (verglichen mit gleich schweren Tieren am Tage der Sektion) als auch absolut (verglichen mit Tieren desselben Gewichtes wie am Tage der Operation). Es findet also eine absolute Abnahme des Gewichtes der eingeschlossenen Niere statt. Allerdings stößt die genaue Bestimmung des Organgewichtes in diesen Fällen auf einige Schwierigkeiten, da oft große Nierenanteile bindegewebig umgewandelt und nur noch wenige funktionstüchtige Nierenanteile nachzuweisen

sind. Die anderseitige Niere zeigt durchwegs eine deutliche kompensatorische Hypertrophie, die um so massiver ausfällt, je schwerwiegender die eingekapselte Niere geschädigt ist.

Werden größere Kapseln verwendet, dann kann bei der eingeschlossenen Niere während einiger Zeit (die um so länger ist, je größer die gewählte Kapsel) noch eine Gewichtszunahme des Organs nachgewiesen werden, sozusagen bis es an die Kapselwand fest anstößt. Dementsprechend geringer ist auch die kompensatorische Hypertrophie der anderseitigen Niere.

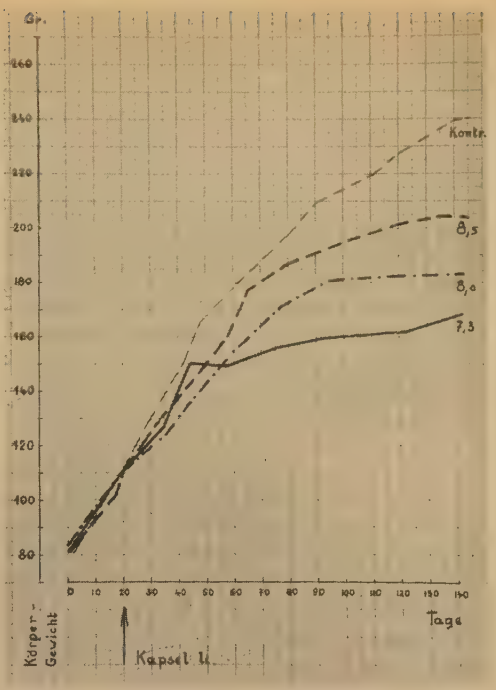


Abb. 5. Verhalten des Körpergewichtes nach Kompression einer Niere mittels Kapseln aus Cellulose-Acetat. Verschiedenes Verhalten je nach der Größe der angewendeten Kapsel (Innendurchmesser 7,3, 8,0, 8,5 mm). Zum Vergleich die Gewichtskurve normaler Kontrolltiere.

c) *Blutdruck.* Während bei den großen, wenig komprimierenden Kapseln der Blutdruck durchwegs unbeeinflußt blieb, fand bei etwa 25% der Tiere mit engen Kapseln ein geringes Ansteigen des Blutdruckes von der Norm bis auf maximal 155 mm Hg statt. Nach einem Intervall von 30 bis 50 Tagen post operationem war aber diese Erhöhung des arteriellen Druckes nicht mehr nachzuweisen.

Die Einkapselung nur einer Niere ist also ungeeignet zur Erzeugung eines permanenten Hochdrucks, selbst wenn durch entsprechende Größenwahl der Kapsel eine «optimale» Kompression erreicht wird. Sicher zeigt das eingeschlossene Organ «ischämische» Veränderungen; offenbar ist dies aber ungenügend, solange daneben eine voll funktionstüchtige Niere besteht.

II. Verhalten der Versuchstiere bei Einkapselung einer Niere und Exstirpation der anderen

1. Methodik

In dieser Gruppe von Versuchstieren wurde jeweils die linke Niere, wie oben beschrieben, in eine Cellulosekapsel eingeschlossen und einige Zeit später die rechte Niere total exstirpiert.

Die beste Zeit für die Nephrektomie wurde in einigen Vorversuchen ermittelt. Es zeigt sich, daß, wenn die einseitige Nephrektomie überhaupt unterlassen oder erst längere Zeit (30–50 Tage) nach Einsetzen der Kapsel vorgenommen wird, die eingeschlossene Niere inzwischen viel weitgehender degeneriert und funktionsuntüchtig geworden ist, als wenn die Exstirpation der gesunden Niere bald nach Anlegen der Kapsel erfolgt. Am günstigsten erwies sich die Exstirpation der gesunden Niere zwischen dem 8. und 15. Tag nach Anlegen der Kapsel an die andere Niere.

Es wurden zunächst wiederum Kapseln verschiedener Größe (Innendurchmesser 7,3–9,8 mm) und Tiere verschiedener Gewichtskategorien von 100 bis 200 g verwendet. Dabei wurden jeweils die Ergebnisse bei Gruppen gleich schwerer Tiere mit Kapseln verschiedener Größe und vice versa untereinander verglichen. Nur männliche Albino-Ratten sind in den Versuch genommen worden.

2. Ergebnisse

a) Tiergewicht und Organgewicht

Das Verhalten der Versuchstiere in der kurzen, durchschnittlich 12 Tage betragenden Zeitspanne zwischen Anlegen der Kapsel an die linke Niere und der Totalexstirpation rechts zeigt keine Besonderheiten. Allenfalls ist nach der ersten Operation ein geringfügiger postoperativer Gewichtsabfall zu registrieren.

Bei Anwendung enger, stark komprimierender Kapseln tritt nach der Nierenexstirpation rechts ein sehr augenfälliger Gewichtsstillstand ein, häufig sogar ein Gewichtsverlust, der in der Folge bis zum Exitus nicht mehr ausgeglichen werden kann.

Verwendet man größere Kapseln, dann tritt dieser Wachstumsstillstand erst nach einer gewissen Zeitspanne ein, die ihrerseits um so länger ist, je größer der Durchmesser der angelegten Kapsel ist. In allen Fällen aber verläuft die Kurve viel weniger steil als bei den normalen Tieren.

Der Entwicklung des Organgewichtes der eingeschlossenen Niere sind durch die Größe der Kapsel vorbestimmte Grenzen gezogen. Durchwegs liegt das Organgewicht aber höher als bei Tieren, die hinsichtlich Kapselgröße und Körpergewicht unter den gleichen Bedingungen stehen, bei welchen aber die gesunde Niere nicht exstirpiert wurde (Abschnitt I, lit. B).

b) Klinisches Verhalten, Blutdruck

Wilson und *Byrom* fanden bei ihren Ratten, die nach den Verfahren von *Goldblatt*, *Pickering* oder *Wilson* hypertonisch gemacht wurden, zwei Typen des klinischen Verhaltens:

1. Langsamer Anstieg des Blutdruckes über mehrere Wochen. Der arterielle Druck bleibt anschließend während längerer Zeit konstant.

2. Unregelmäßiger, aber steiler Anstieg des Blutdruckes; bald danach Eintreten von Gewichtsabnahme bis zu einem Zustand großer Schwäche, Auszehrung, Koma und gelegentlich Konvulsionen. Kurz vor dem Exitus rapider Blutdruckabfall. Die

Autoren denken dabei an Herzinsuffizienz, akute Gefäßläsionen an Herz und anderen Organen.

Ganz ähnliche Befunde konnten bei unseren Versuchen erhoben werden: Bei starker Kompression der Niere erfolgt innerhalb 15–20 Tagen ein steiles Ansteigen des arteriellen Druckes, der Werte von 200–240 mm Hg erreicht, um auf dieser Höhe ziemlich konstant zu verharren. Nach einiger Zeit magern die Tiere ab, werden unlustig und zeigen ein struppiges und unansehnliches Fell. Durchschnittlich zwischen dem 30. und 50. Tag post nephrectomiam treten die Tiere in ein «kritisches Stadium» ein, wobei sie plötzlich zusehends schwächer werden. Der Blutdruck fällt innerhalb weniger Tage steil ab, und es folgt der Exitus unter urämischen Erscheinungen (Abb. 6). Wir haben bei solchen Tieren sub finem den Blut-Reststickstoff bestimmt und dabei gelegentlich sehr hohe Werte bis zu 130 mg% und darüber vorgefunden.

Bei weiteren, weniger stark komprimierenden Kapseln steigt der arterielle Druck nicht so steil an, erreicht innerhalb 3–5 Wochen nach der Nephrektomie Werte von 180–220 mm Hg, doch selten höhere. Über kurz oder lang tritt auch hier ein Wachstumsstillstand ein, jedoch bleiben die Tiere viele Wochen lang hypertonisch bei gutem Allgemeinzustand. Der Tod kann später nach rapidem Blutdruck- und Gewichtsabfall unter urämischen Erscheinungen erfolgen. Sub finem findet man auch hier hohe Rest-N-Werte

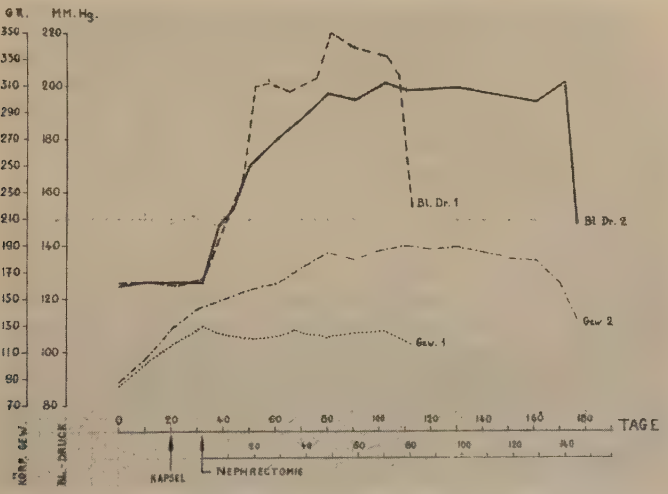


Abb. 6. Verhalten von Körpergewicht und Blutdruck nach Kompression der linken Nieren und Nierenexstirpation rechts. Tier 1: Männliche Albino-Ratte; Kapsel aus Cellulose-Acetat mit 7,3 mm Innendurchmesser. Getötet sub finem am 80. Tage post nephrectomiam; Rest-N 162 mg%. Tier 2: Männliche Albino-Ratte; Kapsel aus Cellulose-Acetat mit 8,3 mm Innendurchmesser. Getötet sub finem am 145. Tage post nephrectomiam; Rest-N 105 mg%.

durchschnittlich 45–75 mg%. Über eine derartige Versuchsreihe gibt nachfolgende Aufstellung Aufschluß.

Männliche Albino-Ratten, Ausgangsgewicht 145–160 g. Kapsel aus Cellulose-Acetat, 8,6 mm Innendurchmesser. Nephrektomie am 10.–12. Tage nach Anlegen der Kapsel.

Tage post nephrect.	Überlebende %	Blutdruck Mittelwerte mm Hg
10	95	145
20	94	148
30	90	165
40	85	195
50	75	200
60	67	202
70	58	207
80	50,5	203
100	35	195

90% von insgesamt 60 Tieren wurden hypertonisch (über 150 mm Hg). Gelegentlich beobachtet man bei den Versuchstieren stark hämorrhagischen Harn.

Es ist bemerkenswert, daß unter den angegebenen Versuchsbedingungen, bei tragbaren Verlustzahlen, 90% der Tiere innerhalb 30–45 Tage sicher hypertonisch werden. Anderseits sieht man, daß die Wirkung der Kapsel sich nicht auf eine gleichbleibende Kompression und Drosselung beschränkt, sondern es tritt noch eine progressive Fremdkörperwirkung hinzu, die zu einer mehr oder weniger rasch fortschreitenden Degeneration der Niere führt, bis früher oder später die Insuffizienz eintritt. Es sei dahingestellt, ob diese Insuffizienz in allen Fällen eine primär renale ist, oder ob auch ein Versagen des Herzens vorliegt. Bei Tieren, die längere Zeit hypertonisch waren, findet man sehr oft bei der Sektion mächtige Herzhypertrophie, und gerade bei diesen ist in den späteren Stadien der Hypertension die Blutdruckbestimmung mit dem Plethysmographen häufig mit Schwierigkeiten verbunden, was Insuffizienzerscheinungen des Herzens und Unzulänglichkeiten des Klappenschlusses vermuten läßt. Der Blutdruck ist bei diesen Tieren in der Aethernarkose auch viel labiler als bei den normalen.

Jedenfalls ist die Wirkung der Kapsel sicher eine progressive, und nach einer gewissen Zeitspanne ist immer mit Eintreten von Insuffizienz und Urämie zu rechnen, wenn auch durch entsprechende Wahl des Verhältnisses Kapseldurchmesser: Körpergewicht der fatale Moment weit hinausgeschoben werden kann. Dieser Umstand legt nahe, die Kapsel nach einiger Zeit wieder zu entfernen, um die Niere vom progressiven schädigenden Agens zu befreien (Abschnitt III).

Es gelingt also mit Hilfe der quantitativ der Nierengröße angepaßten Einkapselung einer Niere und Exstirpation der zweiten in einem hohen

Prozentsatz der Tiere permanenten Hochdruck zu erzeugen. Bei geeigneter Kapselwahl kann der Ausgang in Urämie auf Grund von Zerstörung der eingekapselten Niere lange Zeit hinausgezögert oder vermieden werden.

III. Verhalten der Versuchstiere nach Wiederentfernen der Kapsel

Bei der Durchführung therapeutischer Versuche mit hypertonischen Tieren scheint eine wesentliche Vorbedingung für ihren Erfolg in der Wiederentfernung der mechanischen Hypertonieursache zu liegen. Es war deshalb zu untersuchen, wie der Zustand der Tiere sich auf die Entfernung der Kapsel nach eingetretener Hypertonie verhält.

1. Methodik

Um das spätere Entfernen der Kapseln zu erleichtern, werden die eingeschlossenen Nieren (siehe Abschnitt I, B) nicht in ihre ursprüngliche Lage zurückverlegt, sondern zwischen Muskulatur und Haut belassen.

In einem Kontrollversuch haben wir vorgängig festgestellt, daß die Exposition der Nieren allein und ihre Lagerung direkt unter der Haut keinerlei Veränderungen des Blutdruckes und des allgemeinen klinischen Verhaltens nach sich ziehen. Die Verluste durch Nekrotischwerden der Haut über der Kapsel werden durch die wesentliche Vereinfachung der 3. Operation (Dekapsulation) voll aufgewogen. Nach der Entfernung der Kapsel bleiben die Nieren in ihrer neuen Lage; es ist damit keine neuerliche Eröffnung der Bauchhöhle notwendig.

Die «Dekapsulation» geht folgendermaßen vor sich: Hautschnitt dorsal in der Mittellinie und Abpräparieren der Haut von der Unterlage. Die bindegewebige, meist dünne Hülle, die sich um die Cellulosekapsel gebildet hat, wird längs gespalten und anschließend werden Ringe und Kapsel mit kurzer Schere aufgeschnitten und entfernt. Verschluß der Wunde mittels Naht und Jod-Collodium.

Verwendet wurden männliche Albino-Ratten mit einem Ausgangsgewicht am Tage der 1. Operation von 170–190 g, Kapseln aus Cellulose-Acetat mit 9,1 mm Innendurchmesser. Nephrektomie am 12. Tage nach Anlegen der Kapsel.

Es sind drei Versuchsreihen, A, B und C, durchgeführt worden, wobei jeweils nach 15, 30 und 45 Tagen die Kapseln wieder entfernt wurden. In Abständen von 10 Tagen nach der dritten Operation gelangt aus jeder Serie A, B und C eine Gruppe von Tieren zur Sektion, gleichzeitig mit entsprechenden Kontrolltieren. Bei jeder Sektion Bestimmung des Blut-Rest-N und Anfertigen von histologischen Präparaten. Während der ganzen Dauer des Versuches regelmäßige Bestimmung des Blutdruckes mit dem Plethysmographen.

2. *Ergebnisse*

Es sei zunächst die Serie C besprochen (Entfernen der Kapsel 45 Tage nach Nephrektomie): Die Gewichtskurve verläuft, nach kleinen postoperativen Gewichtsverlusten flach ansteigend, immer sehr deutlich unter der Kurve der normalen Kontrolltiere bleibend. Der Blutdruck zeigt einen gleichmäßigen Anstieg, am 45. Tag ist das Mittel dieser Serie um 190 mm Hg. 91% der Tiere sind hypertonisch geworden, und nur diese bleiben im Versuch.

Nach der «Dekapsulation» erfolgt wiederum ein kleiner, rasch ausgeglichener Gewichtssturz, nach welchem aber die Kurve nun deutlich steiler ansteigt als während der 45 Tage der Einkapselung (Abb. 7). Naturgemäß bleibt das Durchschnittsgewicht der Tiere immer noch sehr deutlich hinter dem

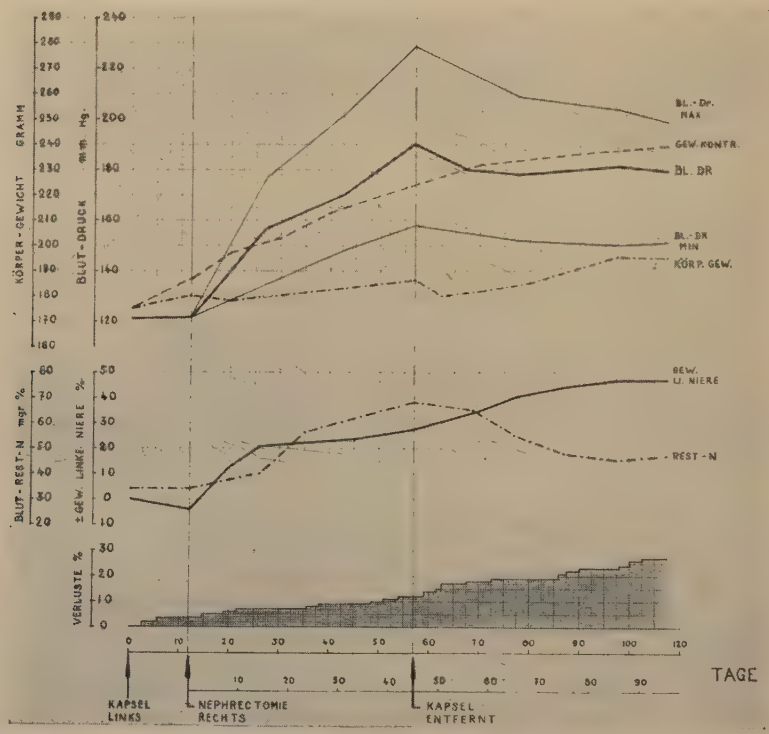


Abb. 7. Serie C. «Dekapsulation» 45 Tage nach der Nephrektomie. Cellulose-Kapsel: 9,1 mm Innendurchmesser. Oben: Verhalten von Körpergewicht und Blutdruck. Die dünn ausgezogenen Linien geben die maximalen und minimalen registrierten Blutdruckwerte an. Dünn gestrichelt die Gewichtskurve der normalen Kontrolltiere. Mitte: Das Gewicht der linken Niere ist angegeben als Prozent Mehr- bzw. Untergewicht der gedrosselten Niere, verglichen mit dem Mittelgewicht aus beiden Nieren von entsprechenden normalen Kontrolltieren. Rest-N: Mittelwert aller im Versuche stehenden Tiere. Unten: Verluste in Prozenten.

Mittel der Kontrollen zurück. Der Blutdruck fällt nach der Befreiung der Niere von der Cellulosekapsel etwas ab, um sich bald auf einem Mittelwert von rund 180 mm Hg zu stabilisieren.

Auf Bild 7 ist ferner das Verhalten des Organgewichtes der linken Niere und des Blut-Rest-N kurvenmäßig dargestellt. Das auf 100 g Körpergewicht reduzierte Nieren-Frischgewicht ist dargestellt als % Mehr- oder Untergewicht der linken Niere gegenüber dem Mittel aus beiden Nieren entsprechender Kontrolltiere. Im Intervall von 12 Tagen zwischen der 1. und der 2. Operation büßt die Niere etwas an Gewicht ein. Nach der Exstirpation der rechten Niere nimmt die gedrosselte Niere in den ersten 15 Tagen rasch an Gewicht zu bis auf ca. 20%. Anschließend wird die prozentuale Zunahme viel geringer und erreicht am 45. Tage den Wert von rund 28%; dies ist zugleich die maximal mögliche Zunahme bei dieser Kapselgröße. Nach der Dekapsulation setzt wieder eine deutliche kompensatorische Hypertrophie ein, die sich etwa 30 Tage später auf dem Wert von rund 45% stabilisiert. Es sei daran erinnert, daß rein gewichtsmäßig betrachtet, nach nur einseitiger Nierenexstirpation fast genau die gleichen Werte erreicht wurden, allerdings in viel kürzerer Zeit (Abschnitt I).

In vereinzelten Fällen beobachteten wir eine viel massivere kompensatorische Hypertrophie nach der Dekapsulation, bis zu 65% Übergewicht, die meist aber von einem ebenso deutlichen Blutdruckabfall begleitet war. Die Möglichkeit der kompensatorischen Hypertrophie spielt also eine erhebliche Rolle für die Entstehung einer Hypertension.

Der Rest-N erreicht am 45.Tage post nephrectomiam Werte, die erheblich über der Norm liegen. Er nähert sich nach der Dekapsulation rasch wieder normalen Werten, währenddessen der Blutdruck aber deutlich erhöht verharrt. In Abb. 7 sind auch die Verluste während des Versuches aufgezeichnet: Diese sind zu $^2/_3$ auf Urämie zurückzuführen, zu $^1/_3$ auf interkurrente Erkrankungen anderer Art. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß der Allgemeinzustand der Versuchstiere am Beginn des Versuches von ausschlaggebender Bedeutung ist. Nur bei Verwendung wirklich gesunder, kräftiger Tiere bester Provenienz und bei sehr reichhaltigem Futter wird die Sterblichkeit während des ganzen Versuches so gering bleiben.

Festzuhalten ist, daß unter den besprochenen Bedingungen 100 Tage nach Beginn des Versuches 73% der Tiere überlebten und eine Hypertension von durchschnittlich 180 mm Hg aufwiesen.

Die Kurven der Serien A und B lassen erkennen, daß bei kürzerer Dauer der Nierenkompression die Hypertension nur geringere Grade erreicht, und daß nach der Dekapsulation der Blutdruck sich wieder viel weitgehender der Norm angleichen kann. Auch der Rückstand im Körperwachstum der Tiere ist dabei wesentlich weniger deutlich.

Zur Erlangung einer deutlichen und anhaltenden Hypertension scheint es – unter den angegebenen Versuchsbedingungen – notwendig zu sein, daß die

Nieren nach der einseitigen Nierenexstirpation 35–50 Tage durch die Kapsel komprimiert werden. Ist der Hypertonus der einzige Endzweck einer solchen Versuchsreihe, dann wird es günstig sein, in zeitlicher Hinsicht weniger stereotyp vorzugehen und die Tiere der Dekapsulation zuzuführen, sobald der arterielle Druck sicher während einiger Zeit auf wenigstens 190 mm verharrt.

Es scheint somit, daß diese Methode geeignet ist, einen permanenten Hochdruck zu erzeugen, der auch nach Entfernung der mechanischen Ursache in einer genügenden Prozentzahl der Tiere bestehen bleibt.

IV. Nebenbefunde an den inneren Organen bei hypertonischen Tieren

Bei den Autopsien hypertonischer Versuchstiere findet man sehr häufig eine mäßige Herzhypertrophie, die in späteren Stadien manchmal ganz außergewöhnliche Ausmaße annehmen kann. Sie ist in etwa einem Drittel der Fälle begleitet von einer Dilatation der Vorhöfe.

Aufgefallen ist ferner bei rund der Hälfte der hypertonischen Ratten eine Hypertrophie und Gewichtszunahme der Nebennieren, die gelegentlich doppelt so schwer sind wie bei den entsprechenden normalen Kontrolltieren.

An den übrigen Organen sind keine besonderen pathologischen Veränderungen festzustellen, abgesehen von gelegentlichen Adhäsionen an Leber, Milz oder Netz im Gebiet der Operationswunden.

V. Ergänzende Versuche zum Zusammenhang von Wachstum und Nierenstörung

Der auffallende Befund, daß es bei Einkapselung einer Niere ohne Auftreten von Hochdruck zur Wachstumshemmung kommt, veranlaßte einige weitere orientierende Versuche über den Zusammenhang des Wachstums mit Nierenveränderung.

A. Die Ligatur der Nierengefäße

Dauernde Ligatur der Arteria renalis oder des ganzen Gefäßstiels einer Niere ergab nie eine deutliche und langdauernde Veränderung des Blutdrucks. Das Körperwachstum der Tiere blieb durch diese Eingriffe ebenfalls unbeeinflußt.

B. Verschorfung einer Niere

Die Verschorfung der ganzen Oberfläche einer Niere mittels Elektro- oder Thermokauter (bei Schonung des Hilus und der Gefäße) zeigte keinen Einfluß weder auf die körperliche Entwicklung der Tiere noch auf den Blutdruck derselben.

C. Die Einkapselung beider Nieren

Einkapselung beider Nieren führt ebenfalls zu Hypertension; in einem nicht sehr ausgedehnten Versuche mit einer offenbar nicht optimalen Kapselgröße wurde in 25% der Tiere Hypertension von ca. 190 mm Hg bei einer Dauer von rund 120 Tagen erhalten. Bei diesen hypertonischen Tieren trat ebenfalls allmählich Wachstumsstillstand auf. Weitere Versuche mit besserer Anpassung der Kapselgröße sind zur Sicherung des Ergebnisses notwendig.

D. Verschorfung beider Nieren

Die Verschorfung der ganzen Außenfläche (mit Ausnahme des Hilus) an beiden Nieren und zur gleichen Zeit mittels des Thermokauters zeitigte einige bemerkenswerte Ergebnisse: Bei etwa 35% der Versuchstiere tritt nach diesem Eingriff ein sofortiger und absoluter Wachstumsstillstand ein, der während einer Zeit von mehreren Monaten unverändert bleibt. Naturgemäß ist bei jugendlichen Tieren diese Erscheinung besonders augenfällig (renaler Zwergwuchs?).

Die übrigen 65% der Tiere zeigen teils eine Wachstumshemmung, teils bleibt die körperliche Entwicklung überhaupt unbeeinflußt. Weder in der ersten noch in der zweiten Gruppe konnte in einem einzigen Falle eine Erhöhung des arteriellen Druckes festgestellt werden. Die Zusammenhänge, die sich nach diesen Ergebnissen vermuten lassen, bilden den Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassung

Es wird eine neue Methode beschrieben zur Erzeugung experimenteller Hypertension an Ratten, durch Einschließen der Nieren in starren und daher in ihrem Hohlvolumen genau dosierbaren Kapseln aus Cellulose-Acetat.

1. Die Kompression einer Niere allein bewirkt auch bei weitgehender Variation des Kompressionsgrades keine wesentliche und andauernde Hypertension.

2. Die Kompression einer Niere ist – bei günstiger Wahl des Kapseldurchmessers – nach der Exstirpation der anderen Niere gefolgt von einem permanenten Ansteigen des arteriellen Druckes bis auf 200–240 mm Hg. Die Lebensdauer der Tiere ist abhängig von der Größe der Kapsel und einer langsam progredienten Degeneration der eingeschlossenen Niere.

3. Die beschriebenen Kapseln können nach einiger Zeit wieder entfernt werden. Trotzdem bleiben die Versuchstiere bei geringen Verlustzahlen lange Zeit hypertonisch. Regenerationserscheinungen setzen nach Entfernung der Kapsel in beschränktem Umfange ein.

4. Neben Herzhypertrophie und -dilatation weisen 50% der hypertonischen Tiere eine Vergrößerung und Gewichtszunahme der Nebennieren auf.

5. Es werden Beziehungen zwischen dem Grade der Nierenkompression und der körperlichen Entwicklung der Versuchstiere festgestellt; bei hochgradiger Kompression der Nieren kommt es zu Gewichtsstillstand.

Die Verschorfung der ganzen Außenfläche beider Nieren mit dem Thermokauter ist in 35% der Fälle ohne Auftreten von Hochdruck ebenfalls gefolgt von einem sofortigen und absoluten Wachstumsstillstand.

Der Zusammenhang der Wachstumsstörung mit der Art der Nierenveränderung bedarf weiterer Abklärung.

Die histologischen Befunde, die an den Nieren und an den anderen Organen der Versuchstiere erhoben werden konnten, sollen an anderer Stelle publiziert werden.

Bethe-Bergmann, Hdb. norm. u. path. Physiologie IV, 1929, Springer, Berlin. – *Bing, J.:* Acta Physiol. Scand. **8**, 348 (1944). – *Blalock, A.:* Physiol. Rev. (Am.) **20**, 159 (1940); Kongr.zbl. inn. Med. **107**, 355 (1941). – *Byrom, F. B.*, und *Wilson, C.:* J. Physiol. **93**, 301 (1938). – *Chanutin, A.*, und *Ferris, E. B.:* Arch. int. Med. (Am.) **49**, 767 (1932). – *Colonge, R.:* C. r. Soc. Biol. **138**, 494 (1944). – *Drury, D. R.:* J. exper. Med. (Am.) **68**, 693 (1938). – *Donaldson, H. H.:* The Rat, Data and reference Tables. Memoirs of the Wistar Inst. 1924. – *Enger, R., Linder, F.*, and *Sarre, H.:* Z. exper. Med. **104**, 1 (1939). – *Gasche, P.*, und *Meier, R.:* Helv. Med. Acta **8**, 91 (1941). – *Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F.*, und *Summerville, W. W.:* J. exper. Med. (Am.) **59**, 347 (1934). – *Gorev, N. N.:* Acta med. URSS. **3**, 45 (1940); Kongr.zbl. inn. Med. **106**, 76 (1940). – *Green, M. F., Degroat, A. F.*, und *Mac Donald, C. H.:* Amer. J. Physiol. **110**, 513 (1935). – *Greenwood, Nassim, Taylor:* J. Canad. med. Assoc. **41**, 443 (1939). – *Griffith, J. Q. Jr.*, und *Farris, E. J.:* The Rat in Laboratory Investigation, Ed. Lippincott Co. Philadelphia. – *Griffith, J. Q. Jr., Jeffers, W. A.*, und *Lindauer, M. A.:* Amer. J. Physiol. **118**, 1 (1937). – *Griffith, J. Q.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **32**, 301 (1934). – *Grollman, A.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **57**, 102 (1944). – *Hartwich:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1929**. – *Houssay, B. A., Braun-Menendez, E., Fasciolo, J. C.*, und *Taquini, A. C.:* Presse méd. **42**, 810 (1939). *Mac Kay, L. L., Mac Kay, E. M.*, und *Addis, T.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **22**, 536 (1925); J. exper. Med. (Am.) **56**, 255 (1932); **67**, 515 (1938). – *Mac Kay, L. L.*, und *Mac Kay, E. M.:* Amer. J. Physiol. **83**, 179 (1927). – *Moise, T. S.*, und *Smith, A. H.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **23**, 561 (1926). – *Page, J. H.:* J. amer. med. Assoc. **113**, 2046 (1939); Science **89**, 273 (1939); Anesthesia and Analgesia **22**, 196 (1943); Bull. N. Y. Acad. Med. **19**, 461 (1943). – *Pickering, G. W.*, und *Prinzmetal, M.:* Clin. Sci. **3**, 359 (1937). – *Rawson*, in Griffith und Farris, The Rat in Laboratory Investigation, Ed. Lippincott Co. Philadelphia. – *Smith, A. H.*, und *Moise, T. S.:* J. exper. Med. (Am.) **45**, 263 (1927). – *Smith, Goldring, Chasis:* Bull. N. Y. Acad. Med. **19**, 449 (1943). – *Volhard, F.:* Nierenerkrankungen und Hochdruck. Barth. Leipzig 1942. – *Williams, J. R., Grollman. A., Harrison, T. R.:* J. clin. Invest. (Am.) **18**, 373 (1939). – *Wilson, C., Pickering, G. W.:* Clin. Sci. **3**, 343 (1938). – *Wilson, C.*, und *Byrom, F. B.:* Lancet **1**, 136 (1939).

Curriculum vitae

Zbinden Federico, geb. 28. Mai 1916 in Lugano als Sohn des Dr. med. Fritz Zbinden und der Margaretha geb. Hofer.

Ich besuchte die Primarschulen und das Ginnasio und Liceo cantonale in Lugano, wo ich im Sommer 1935 die Maturitätsprüfung bestand. Im Herbst 1936 begann ich das medizinische Studium an der Universität Zürich, erstes Propaedeuticum Sommer 1937 in Fribourg, anatomisch-medizinische Prüfung im Herbst 1939 in Zürich, Eidg. Staatsexamen im Herbst 1943 in Zürich. Anschließend Militärdienst und gelegentliche Vertretungen bei praktischen Ärzten. Seit Juni 1945 bin ich mit der Ausarbeitung meiner Dissertation am Pharmakologischen Institut der Universität Basel beschäftigt.